

# REFERENCE NO.

9

**In re application of: Tony Wai-Chiu So et al.**  
**Application No.: 09/673,872**  
**Filing Date: December 4, 2000**  
**Attorney Docket No.: 021706-000800US**

POWERED BY **Dialog**

**Hinokitiol-containing composition with good stability over time - contains hinokitiol and organic acid e.g. citric acid and optionally minoxidil**  
**Patent Assignee: TAISHO PHARM CO LTD**

**Patent Family**

Patent Number	Kind	Date	Application Number	Kind	Date	Week	Type
JP 9188620	A	19970722	JP 96264	A	19960105	199739	B

**Priority Applications (Number Kind Date):** JP 96264 A ( 19960105)

**Patent Details**

Patent	Kind	Language	Page	Main IPC	Filing Notes
JP 9188620	A		4	A61K-031/12	

**Abstract:**

JP 9188620 A

Hinokitiol-containing liquid composition contains organic acid and has pH 5.0-6.0.

Preferably, the organic acid is citric acid, salicylic acid, lactic acid, succinic acid, tartaric acid and/or malic acid, or salts, and the composition optionally also contains minoxidil.

Also claimed is a stabilisation process for hinokitiol by addition of organic acid in hinokitiol-containing liquid composition to adjust pH at 5.0-6.0.

**ADVANTAGE** - The hinokitiol-containing liquid composition is easily prepared and has good colour stability over time.

In an example, hair lotion was prepared from a base composition consisting of 1.0 g minoxidil, 0.1 g hinokitiol, 50.0 g ethanol, 0.1 g NaOH, pure water (to 100 ml), and sufficient citric acid to give a pH of 6.0 (test composition) or 7.0 (comparison composition). The samples were stored at room temperature for 12 months (sealed in black vessels). Initially, the samples were colourless. The test composition was pale yellow after 12 months and the comparison was yellowish red. The optical density (OD x 10 power -3) at 420 nm was initially 21, going to 30 on storage (test) or initially 8, going to 121 on storage (comparison).

Dwg.0/0

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-188620

(43)公開日 平成9年(1997)7月22日

(51)Int.Cl. <sup>4</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/12	AD Z		A 6 1 K 31/12	AD Z
7/06			7/06	
47/12			47/12	J
// A 6 1 K 7/075			7/075	
7/08			7/08	
審査請求 未請求 請求項の数4 O L (全 4 頁)				

(21)出願番号 特願平8-264

(22)出願日 平成8年(1996)1月5日

(71)出願人 000002819

大正製薬株式会社

東京都豊島区高田3丁目24番1号

(72)発明者 岡島 孝子

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(72)発明者 今村 康二

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(72)発明者 鈴木 建一

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製  
薬株式会社内

(74)代理人 弁理士 北川 富造

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 ヒノキチオール含有組成物

(57)【要約】

【課題】 本発明は、ヒノキチオール含有製剤の経時的着色を防止することにより商品性を高めたヒノキチオール含有製剤を提供することを目的としている。

【解決手段】 有機酸を配合し、pHを5.0～6.0に調節したことを特徴とするヒノキチオール含有液状組成物。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 有機酸を配合し、pHを5.0～6.0に調節したことを特徴とするヒノキチオール含有液状組成物。

【請求項2】 有機酸がクエン酸、サリチル酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸から選ばれる酸またはその塩の1種または2種以上である請求項1記載の組成物。

【請求項3】 ミノキシジルを同時に配合した請求項1または2記載の組成物。

【請求項4】 ヒノキチオールを配合した液状組成物において、有機酸を配合し、pHを5.0～6.0にすることを特徴とするヒノキチオールの安定化方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、ヒノキチオール含有製剤の経時的着色を防止した組成物に関する。

## 【0002】

【従来の技術】ヒノキチオールはヒバなどの樹木に含有されるテルペン系化合物であり、その抗菌作用を有する性質から頭髮用剤、歯科用剤などに配合されている。しかし、ヒノキチオールは製剤中で経時的に黄色から赤色に着色し、商品性の低下を招き易いという欠点がある。着色のメカニズムについては不明な点があるが、金属の触媒する酸化反応であると推定される。一般的な化合物の場合、このような着色を防止するために、安定化剤として抗酸化剤や金属イオン封鎖剤を使用する。しかし、ヒノキチオールの着色に対してはこれらの安定化剤を配合しても十分な着色防止効果が得られず、場合によっては製品を窒素置換するなどの煩雑な方法の選択を余儀なくされている。また、製剤に始めから着色して色の変化を目立たなくする方法も考えられるが、商品の美感の問題の他、外用剤として用いた場合には白髪が汚く見えることや、衣類や寝具を汚すなどの理由により始めから着色することは好ましくない。

【0003】さらに、製品によってはヒノキチオール以外の成分を製剤中に同時配合する場合があります、その配合される成分によっては着色を著しく促進してしまう。特に着色を促進する成分として、血管拡張剤であるミノキシジルをあげることができる。ミノキシジルは外用育毛剤としての使用が提案されている化合物であるので、抗菌剤であるヒノキチオールと同時に配合することは充分考えられることである。しかしながら、ミノキシジルをヒノキチオールと同時に配合した場合は、それぞれの成分を単独で配合した場合に比べ著しく着色を促進させてしまう。そのため、それらの着色を促進させる成分は事実上ヒノキチオールと同時に配合することが困難であるのが現状である。

## 【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、経時的な着色や分解の少ない、ヒノキチオール配合組成物を

提供することにある。

## 【0005】

【課題を解決するための手段】本発明者らは鋭意検討を重ねた結果、ヒノキチオール含有液状製剤において、有機酸を配合し、pHを5.0～6.0に調節した製剤では着色が大幅に軽減することを見だし本発明を完成した。すなわち本発明は有機酸を配合し、pHを5.0～6.0に調節したことを特徴とするヒノキチオール含有液状組成物である。

【0006】本発明では、着色の点からヒノキチオールとの同時配合が困難であったミノキシジルを同時に配合しても着色が大幅に軽減される。

## 【0007】

【発明の実施の形態】本発明において、ヒノキチオールの配合量は製剤全体に対して0.05～1重量%が好ましい。また、有機酸の配合量は同時に配合する成分により異なるが、通常は製剤全体の0.05～5重量%好ましくは0.1～1重量%配合する。

【0008】本発明の有機酸とは酸性有機化合物のうちカルボン酸などであるが、ヒノキチオールの使用目的から、生体に対して安全性の高いものでなければならない。具体的には、クエン酸、サリチル酸、乳酸、コハク酸、酒石酸、リンゴ酸からなる群より選ばれる1種または2種以上の酸の使用が安全性および着色防止効果の点から好ましい。本発明における有機酸は液剤中で実質的に有機酸であればよいので、有機酸のアルカリ金属、アルカリ土類金属などとの塩も含有する。

【0009】本発明において液状組成物とは、ローション、トニック、乳剤、エアゾール、シャンプー、リンスなどの通常の液剤である。これらは通常用いる基剤を使用して、常法に従って製造することができる。製造時には、pHを調節するためにリン酸などの他の酸、ジイソプロパノールアミン、トリエタノールアミン、水酸化アルカリなどの塩基を使用することもできる。

【0010】また、本発明の組成物はその製品の使用目的によっては、血管拡張剤（塩化カルプロニウム、ニコチン酸ベンジル、センブリ抽出物、オタネニンジンエキス、ビタミンEアセテート、トウガラシチンキなど）、副腎皮質ホルモン（酢酸ヒドロコルチゾン、酪酸プロピオン酸ヒドロコルチゾンなど）、抗男性ホルモン剤（シプロテロンアセテート、フィナステライド、オキシメロン、スピロラクトンなど）、抗ヒスタミン剤（塩酸ジフェンヒドラミン、塩酸イソチベンジルなど）、抗炎症剤（グリチルレチン酸、グアイアズレンなど）、角質溶解剤（尿素、サリチル酸など）、殺菌剤（グルコン酸クロルヘキシジン、イソプロピルメチルフェノール、第4級アンモニウム塩、ピロクトンオラミンなど）、保湿剤（ヒアルロン酸ナトリウム、グリセリン、コンドロイチン硫酸、冬虫夏草抽出物、サフラン抽出物など）、油分（ミリスチン酸イソプロピル、レシチン、スクワラン

など)、界面活性剤(ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンラウリルエーテル硫酸トリエタノールアミンなど)、生薬抽出物(ボタンビ抽出物、アロエ抽出物、セイモッコウ抽出物、イチイ抽出物、ガラナ抽出物、コウボク抽出物など)、多価アルコール(プロピレングリコール、グリセリン、マクロゴールなど)、抗酸化剤(ジブチルヒドロキシルエー、イソプロピルガレートなど)、金属イオン封鎖剤(エチレンジアミンテトラアセテートまたはその塩など)、清涼化剤(メントール、カンフルなど)、経皮吸収促進剤、色素、香料などを本発明の効果をそこなない限り配合することができる。

#### 【0011】

【実施例】以下、実施例および試験例に基づいて本発明を更に詳細に説明する。

#### 【0012】実施例1

ヒノキチオール0.05g、グリチルレチン酸0.1g、パントテニールエチルエーテル0.2g、グリセリン0.5g、プロピレングリコール2.0gおよびエタノール60gを混合溶解した。これに水酸化ナトリウム0.1g、クエン酸適量(pH5.5に調整)、精製水5gを混合した液を加え、さらに精製水を加えて混合して全量100mlとし、育毛ローションを調製した。

#### 【0013】実施例2

ヒノキチオール0.1g、ミノキシジル1g、レーメントール0.1g、1,3-ブタンジオール5g、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油0.2g、エタノール55g、精製水15g、リンゴ酸ナトリウム0.1g、乳酸適量(pH5.0に調整)を混合攪拌溶解し、さらに精製水を加えて混合して全量100mlとし、育毛ローションを調製した。

#### 【0014】実施例3

カチオン化セルロース0.2gを攪拌しながら精製水20gに加えて分散させた。これをヒノキチオール0.1

g、ラウリル硫酸トリエタノールアミン(含量27%)40g、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン(含量26%)15g、ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド3g、プロピレングリコール2.0g、コハク酸0.5g、全量100mlとなる量の精製水、ジイソプロパノールアミン適量(pH5.4に調整)を80℃で融解攪拌混合した液に攪拌しながら加え、攪拌しながら冷却し、50℃において香料0.2g、ビタミンEアセテート0.2gを添加し、室温まで冷却してフケ止めシャンプーを調製した。

#### 【0015】実施例4

ヒノキチオール0.1g、グリチルリチンジカリウム0.2g、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム2.0g、ポリオキシエチレン(10)セチルエーテル1.5g、グリセリルモノステアレート1.0g、ステアリルアルコール1.5g、ジプロピレングリコール2.0g、ジメチルポリシロキサン0.2g、パラオキシ安息香酸メチル0.1g、パラオキシ安息香酸ブチル0.1g、サリチル酸0.5g、全量100mlとなる量の精製水、酒石酸ナトリウム適量(pH6.0に調整)を80℃で融解攪拌混合し、攪拌しながら冷却し、50℃において香料0.2gを添加し、室温まで冷却してフケ止めリンスを調製した。

#### 【0016】実施例5

ヒノキチオール0.05g、グリチルレチン酸0.1g、パントテニールエチルエーテル0.2g、グリセリン0.5g、プロピレングリコール2.0g、エタノール60gを混合溶解した。これにクエン酸0.1g、クエン酸ナトリウム適量(pH5.5に調整)、精製水5gを混合した液を加え、さらに精製水を加えて混合し、全量100mlとし、育毛ローションを調製した。

#### 【0017】実施例6～12

実施例5の調製方法に準じ、表1に示す処方で実施例6～12、表2に示す処方で対照例1～4を調製した。

#### 【0018】

#### 【表1】

	実施例番号						
	6	7	8	9	10	11	12
ヒノキチオール	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
ミノキシジル	1.0 g	-	-	-	-	-	0.1 g
クエン酸	適量	-	-	-	-	-	適量
水酸化ナトリウム	0.1 g	-	-	-	適量	-	0.1 g
酒石酸	-	0.1 g	-	-	-	-	-
ジイソプロパノールアミン	-	適量	-	-	-	-	-
リンゴ酸	-	-	0.1 g	-	-	-	-
トリエタノールアミン	-	-	適量	-	-	-	-
コハク酸	-	-	-	0.1 g	-	-	-
塩化アンモニウム	-	-	-	適量	-	-	-
乳酸	-	-	-	-	0.2 g	-	-
サリチル酸	-	-	-	-	-	0.2 g	-
サリチル酸2ナトリウム	-	-	-	-	-	適量	-
エタノール	50.0 g	50.0 g	50.0 g	50.0 g	50.0 g	50.0 g	50.0 g
精製水 (全量)	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
pH	5.0	5.0	5.5	5.5	5.7	6.0	6.0

【0019】

【表2】

	対照例番号			
	1	2	3	4
ヒノキシオール	0.1 g	0.1 g	0.1 g	0.1 g
ミキシン酸	1.0 g	-	-	1.0 g
クエン酸	適量	-	-	適量
水酸化ナトリウム	-	-	-	0.1 g
リンゴ酸	-	0.2 g	-	-
炭酸ナトリウム	-	適量	-	-
リン酸二ナトリウム	-	-	0.2 g	-
リン酸三ナトリウム	-	-	適量	-
エタノール	50.0 g	50.0 g	50.0 g	50.0 g
精製水 (全量)	100 ml	100 ml	100 ml	100 ml
pH	4.0	4.5	7.0	7.0

【0020】試験例

〔経時的安定性試験〕実施例6～12および対照例1～4の各サンプルを、それぞれ黒色プラスチック容器に充填・密栓し、経時的安定性試験を実施した。保存条件は室温とし、保存3ヶ月及び12ヶ月後の製剤の着色の程

度について、目視（日本薬局方通則に準じて測定）と420nm吸光度（セル長1cm、分光光度計で測定）により判定した。その結果を表3に示す。

【0021】

【表3】

	pH	直 後		室温3ヶ月後		室温12ヶ月後	
		目 視	吸光度	目 視	吸光度	目 視	吸光度
実施例6	5.0	無色	1.8	無色	2.3	微黄色	4.3
実施例7	5.0	無色	1.4	無色	1.1	微黄色	3.3
実施例8	5.5	無色	1.6	無色	1.1	微黄色	3.0
実施例9	5.5	無色	1.0	無色	1.1	微黄色	3.0
実施例10	5.7	無色	1.7	無色	2.1	微黄色	4.4
実施例11	6.0	無色	1.5	無色	2.0	微黄色	3.1
実施例12	6.0	無色	2.1	無色	2.4	淡黄色	3.0
対照例1	4.0	無色	9	黄色	9.9	黄色	16.8
対照例2	4.5	無色	10	微黄色	3.3	黄色	8.5
対照例3	7.0	無色	9	微黄色	4.2	黄色	7.5
対照例4	7.0	無色	8	微黄色	8.9	黄色	12.1

\* 吸光度の数値は $\times 10^{-3}$ 

【0022】表の結果から本発明のpH範囲を外れると安定性が低下する事が判る。

【0023】

【発明の効果】上記試験例から明らかなように、本発明により経時的安定性の優れたヒノキシオール配合液状組成物を容易に提供することが可能になった。

フロントページの続き

(72)発明者 漆崎 文男

東京都豊島区高田3丁目24番1号 大正製薬株式会社内